

António Henriques Carneiro<sup>1</sup>, Pedro Póvoa<sup>2,3</sup>,  
José Andrade Gomes<sup>4</sup>

## Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you\*

1. Departamento de Medicina, Urgência e Cuidados Intensivos, Hospital da Luz Arrábida - Gaia, Portugal.

2. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.

3. NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa - Lisboa, Portugal.

4. Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital da Luz - Lisboa, Portugal.

\* "Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you" foi um título escolhido por Jean-Louis Vincent (Crit Care Med. 1997;25(2):372-4), um dos mais conhecidos intensivistas europeus, para expressar sua posição sobre o conceito de da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS, cuja sigla em inglês é SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*).

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 25 de julho de 2016

Aceito em 11 de novembro de 2016

**Autor correspondente:**

António Henriques Carneiro  
Departamento de Medicina, Urgência e Cuidados Intensivos do Hospital da Luz Arrábida  
Praceta Henrique Moreira, 150  
4400-346 Vila Nova de Gaia, Portugal  
E-mail: amhcarneiro@gmail.com

**Editor responsável:** Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20170002

Em 23 de fevereiro de 2016, foram publicadas no *Journal of the American Medical Association* (JAMA) propostas para novas definições e novos critérios de sepse, as quais os autores chamaram Sepsis-3,<sup>(1)</sup> batizando, simultaneamente, as anteriores como Sepsis-1 (de 1991)<sup>(2)</sup> e Sepsis-2 (de 2001)<sup>(3)</sup> (Quadro 1). Este trabalho foi elaborado por uma *task force* nomeada pela *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) e pela *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), e constituída por 19 especialistas em cuidados intensivos, infeccologia, cirurgia e pneumologia; o documento foi subscrito por 32 sociedades científicas.<sup>(1)</sup>

A sepse passou a ser definida como uma “disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção”.

Para sua elaboração, foi seguida uma metodologia que consistiu em realizar uma análise retrospectiva de grandes bases de dados hospitalares de dois países, os Estados Unidos e a Alemanha (com marcado predomínio do primeiro), na tentativa de identificar os critérios clínicos e laboratoriais presentes nos doentes com suspeita de infecção que melhor se correlacionavam com a mortalidade.

Para identificar esta coorte de doentes nessas grandes bases de dados hospitalares, isto é, doentes com suspeita de infecção, foram usados critérios não validados: doentes que tivessem sido medicados com antibióticos até 72 horas após coletas de produtos biológicos para microbiologia ou que tivessem feito estas coletas até 24 horas após o início do antibiótico.

Como a definição de sepse passou a estar centrada na “disfunção orgânica”, a *task force* sugere a utilização de um score de disfunção/falência orgânica, o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA),<sup>(4)</sup> como critério de diagnóstico de sepse. Segundo esta proposta, um doente com uma variação aguda  $\geq 2$  pontos SOFA teria critérios de sepse (Quadro 2). A *task force* considerou que a pontuação base do SOFA deve ser assumida como zero, a menos que se saiba, que antes da infecção, o doente tinha disfunção de órgão (aguda ou crônica).

Ainda, ao reconhecer as limitações da utilização do SOFA, em especial fora da unidade de terapia intensiva (UCI), a *task force* recomenda a utilização de um novo score, o “*quick SOFA*” (qSOFA). Este instrumento, também construído neste trabalho e não validado na prática clínica, consiste em três parâmetros puramente clínicos fáceis de obter (Quadro 3) e associava-se à elevada mortalidade quando estavam presentes pelo menos dois deles. Pelo contrário, o SOFA leva em consideração dados laboratoriais e atitudes terapêuticas, com diferentes pontuações em função de limiares predefinidos.

Por seu lado, o choque séptico passou a ser definido como “um subgrupo de doentes sépticos nos quais as alterações circulatórias subjacentes e as alterações metabólicas celulares são suficientemente profundas para aumentarem substancialmente a mortalidade”.

**Quadro 1 - Critérios Sepsis-1<sup>(2)</sup> e Sepsis-2<sup>(3)</sup>**

<b>Sepsis-1</b>	
Sepsis é a resposta sistêmica inflamatória à presença de uma infecção	
Critérios SRIS	
Temperatura > 38°C ou < 36°C	
Frequência cardíaca > 90/minuto	
Frequência respiratória > 20/minuto (ou PaCO <sub>2</sub> < 32mmHg)	
GB > 12.000cel/ $\mu$ L ou < 4.000cel/ $\mu$ L (ou > 10% formas imaturas)	
<b>Sepsis-2</b>	
Sinais e sintomas gerais	Variáveis hemodinâmicas
Febre (temperatura central > 38,3°C)	Hipotensão arterial (sistólica < 90mmHg, PAM < 70mmHg, ou redução da sistólica de > 40mmHg no adulto ou < 2 DP abaixo do valor normal para a idade)
Hipotermia (temperatura central < 36°C)	SvO <sub>2</sub> < 70%
Frequência do pulso > 90/minuto ou > 2 DP acima do valor normal para a idade	Índice cardíaco > 3,5L/min/m <sup>2</sup>
Taquipneia	Indicadores de disfunção de órgão
Edema ou balanço positivo (> 20mL/kg 24 horas)	Hipoxemia arterial (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300)
Hiperglicemia (glicemia > 120mg/dL) na ausência de diabetes	Alteração do nível da consciência
Marcadores inflamatórios	Oligúria aguda (diurese < 0,5mL/kg/hora)
Leucocitose (> 12.000/ $\mu$ L) ou leucopenia (< 4.000/ $\mu$ L)	Subida da creatinina > 0,5mg/dL
Leucócitos normais, mas com > 10% de formas imaturas	Alterações da coagulação (INR > 1,5/aPTT > 60s)
Proteína C-reativa sérica > 2 DP acima do valor normal	Trombocitopenia (< 100.000/ $\mu$ L)
Procalcitonina plasmática > 2 DP acima do valor normal	Hiperbilirrubinemia (> 4mg/dL ou 70mmol/L)
	Indicadores de perfusão tecidual
	Hiperlactacidemia (> 1mmol/L)
	Diminuição do preenchimento capilar e pele marmórea

SRIS - síndrome da resposta inflamatória sistêmica; PaCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono; GB - glóbulos brancos; DP - desvio padrão; PAM - pressão arterial média; SvO<sub>2</sub> - saturação venosa de oxigênio; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; INR - razão normalizada internacional; aPTT - tempo de tromboplastina parcialmente ativada.

**Quadro 2 - Pontuação Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)<sup>(4)</sup>**

Pontuação	1	2	3	4
Respiração (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> - mmHg)	< 400	< 300	< 200 (e suporte ventilatório)	< 100 (e suporte ventilatório)
Coagulação (plaquetas x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 150	< 100	< 50	< 20
Fígado (bilirrubina - mg/dL)	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12,0
Cardiovascular (hipotensão arterial)*	PAM < 70mmHg	Dopamina $\leq$ 5, ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5, ou adrenalina $\leq$ 0,1, ou noradrenalina $\leq$ 0,1	Dopamina > 15, ou adrenalina > 0,1, ou noradrenalina > 0,1
Sistema nervoso central (Escala de Coma de Glasgow)	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal (creatinina - mg/dL) ou débito urinário - mL/dia	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9, ou < 500mL/dia	> 5,0, ou < 200mL/dia

\* Os agentes adrenérgicos têm de ser administrados por  $\geq$  1 hora e as doses são em mcg/kg/minuto; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; PAM - pressão arterial média.

**Quadro 3 - Critérios Sepsis-3**

<b>qSOFA</b>	<b>Choque séptico</b>
Frequência respiratória $\geq$ 22/minuto	Hipotensão arterial necessitando de vasopressores para manter uma pressão arterial média $\geq$ 65mmHg e lactacidemia
Pressão arterial sistólica $\leq$ 100mmHg	> 18mg/dL (2mmol/L), apesar de adequado preenchimento vascular
Alterações do estado de consciência	

qSOFA - quick Sequential Organ Failure Assessment.

Neste caso, a identificação dos doentes com este quadro foi diferente, já que foi feita a partir das bases de dados da *Surviving Sepsis Campaign* (28.150 doentes de 218 hospitais em 18 países) que utilizam critérios clínicos de infecção e as definições Sepsis-2. Sua validação externa foi feita a partir dos dados de duas grandes instituições hospitalares norte-americanas. Choque séptico passou a ter como critérios a existência cumulativa de hipotensão arterial, definida pelo uso de vasopressores e lactacidemia elevada ( $> 18\text{mg/dL}$  -  $2\text{mmol/L}$ ), apesar de adequada reposição volêmica (Quadro 3).

Sublinhamos que deixou de ser considerado o termo “sepsis grave” que, nos critérios anteriores, caracterizava os doentes sépticos com disfunção orgânica, manifestações de hipoperfusão ou hipotensão arterial associada à sepsis e que, em termos prognósticos, tinha uma mortalidade intermediária entre sepsis e choque séptico.

### A polêmica

A comunidade médica dividiu-se muito em relação ao valor clínico dos novos critérios, isto é, seu real impacto e segurança, quando usados à cabeça dos doentes. As críticas centraram-se essencialmente em três aspectos: (1) quanto aos conceitos teóricos que os enformam; (2) à metodologia seguida para sua definição; e (3) ao seu potencial impacto na aplicação clínica.

Sobre os aspectos teóricos, são de realçar as críticas que estranharam que o mesmo fenômeno patológico, eventualmente com a mesma apresentação clínica, tenha critérios de suspeita e identificação diferentes, consoante o doente estiver ou não internado em uma UTI. Também foi sublinhado que se trata de uma análise puramente retrospectiva de bases de dados hospitalares, criadas para fins totalmente diferentes, geograficamente muito localizadas, definindo para esse efeito infecção (que é um conceito clínico) como “coletas de produtos biológicos + prescrição de antibiótico dentro de determinada janela temporal” (que não são conceitos clínicos) e com dados fisiológicos obtidos de uma forma não inteiramente explicada (nomeadamente a fiabilidade da avaliação da Escala de Coma de Glasgow ou da frequência respiratória, em particular fora da UTI). Logicamente que as críticas acima se aplicam apenas ao desenvolvimento dos critérios de sepsis e não aos de choque séptico, que, como vimos estão baseados em dados diferentes.

Não querendo diminuir a importância dos dois primeiros aspectos, achamos que é a sua futura utilização no campo clínico, nomeadamente o potencial impacto clínico de sua utilização à cabeça dos doentes, que mais

preocupação tem gerado. Os critérios Sepsis-3 em nada mudam a abordagem da sepsis, principalmente no que se refere à antibioterapia, à fluidoterapia e ao suporte vasopressor, mas descuram na identificação precoce da sepsis antes ainda de haver falência orgânica.

### Relação entre os critérios Sepsis-1 e Sepsis-2 com os novos critérios Sepsis-3

Com os critérios Sepsis-3, a “antiga” estratificação de gravidade e de consequente mortalidade da infecção, que ia de sepsis (infecção com critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica - SRIS) a sepsis grave (sepsis com falência orgânica, hipotensão arterial e/ou hipoperfusão) e choque séptico (hipotensão arterial refractária a uma adequada reposição volêmica), fica reduzida à infecção simples, à sepsis (infecção com manifestações de falência orgânica) e ao choque séptico (hipotensão arterial, definida pelo uso de vasopressores e lactacidemia elevada) (Figura 1). Grosseiramente, a gravidade da anteriormente chamada sepsis grave corresponde à definição de sepsis, proposta pelos critérios Sepsis-3, embora esta correlação não seja absoluta, já que a sepsis, de acordo com os novos critérios, pode também incluir quadros tão diferentes, como falência orgânica sem hipotensão nem lactato elevado, hipotensão arterial mesmo com vasopressores em qualquer dose desde que o lactato seja  $\leq 18\text{mg/dL}$  ( $2\text{mmol/L}$ ), isto é, choque vasoplégico, e ainda o choque séptico (lactato elevado sem hipotensão).<sup>(5-8)</sup>

Desde há bastante tempo que se sabe que a conjugação do valor da pressão arterial (ou da utilização de vasopressores após reposição volêmica adequada) com a lactacidemia

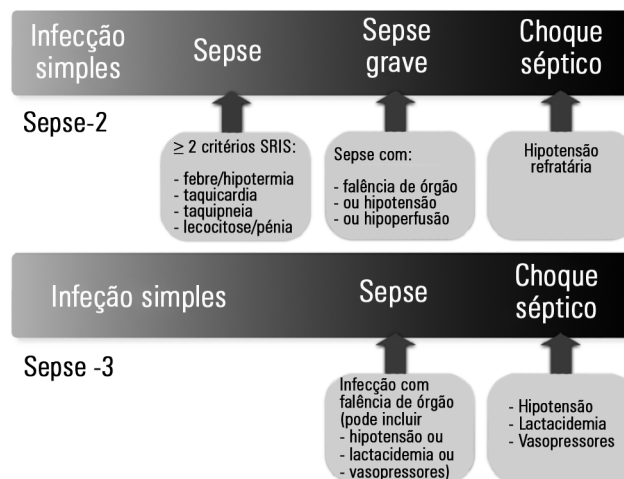


Figura 1 - Relação entre as classificações Sepsis-2 e Sepsis-3. SRIS - síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

permite reconhecer doentes com a gravidade e prognósticos diferentes, e que até agora podia ser sistematizada nos seguintes termos:

1. Choque críptico: sem hipotensão arterial (e sem uso de vasopressores), mas o lactato já é  $\geq 4$  mmol/L.
2. Choque séptico: hipotensão induzida pela sepse e que persiste apesar da reposição adequada de fluidos e que se pode apresentar como:
  - 2.1. Choque vasoplégico: hipotensão refratária ao volume com lactato sérico normal.
  - 2.2. Choque com disóxia tecidual: hipotensão refratária ao volume com lactacidemia elevado.

Os critérios deste último grupo, que tem maior mortalidade, foram os que os autores da Sepsis-3 acharam que deviam estar presentes para passar a definir choque séptico. Ou seja, as diferentes expressões fenotípicas da gravidade do choque séptico não são ponderadas na Sepsis-3, pois apenas o choque séptico com disóxia é considerado, ignorando as formas de choque vasoplégico e críptico. Estas últimas expressões fenotípicas passam a ser classificadas como sepse.

Outra grande questão é saber se podemos desvalorizar a importância de apresentações clínicas que, de acordo com a *task force*, passaram a se chamar apenas “infecção” e que constituíam, até recentemente, quadros sépticos com diferentes morbidades e mortalidades. Acresce que sua mortalidade não é despreciada, tal como se retira dos quadros publicados pelos próprios proponentes.<sup>(9)</sup>

### **Precisamos de novos critérios de sepse?**

Como tudo na vida, deverá haver uma finalidade quando modificamos alguma coisa. Seriam os “antigos” critérios pouco úteis e limitantes no manejo dos quadros infecciosos de maior gravidade? A evidência clínica afirma precisamente o contrário. A finalidade última da nossa atuação como médicos é a redução da morbidade e da mortalidade.

É também conhecido que os critérios SRIS foram frequentemente criticados por terem demasiada sensibilidade e pouca especificidade, e que o termo “sepse grave”, com sua consequente disfunção orgânica e/ou hipoperfusão tecidual e/ou hipotensão arterial associada à sépsis, foi considerado por alguns autores (nomeadamente pelos proponentes da Sepsis-3) como o verdadeiro início dos quadros sépticos.

No nosso entendimento, a abordagem da sepse deve se basear em três pontos fundamentais e de início simultâneo, com provas dadas na sua abordagem e tratamento:

- (1) reconhecimento precoce e estratificação da gravidade,
- (2) prevenção e suporte dos órgãos em disfunção com base na otimização do fornecimento de oxigênio e
- (3) tratamento da causa e controle do foco infeccioso.

Para atingir estes objetivos, contamos com os textos da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), que são um conjunto de recomendações que, partindo da identificação e da estratificação precoce dos quadros de sepse (critérios Sepsis-2) sugerem ações diagnósticas e terapêuticas standardizadas e orientadas por objetivos em função da gravidade e da resposta dos doentes a tais medidas. Estas recomendações foram atualizadas a cada 4 anos, e as últimas foram publicadas em 2013.<sup>(10)</sup> Temos de reconhecer que a parceria Sepsis-2/SSC tem um registro de sucesso invejável,<sup>(7,11,12)</sup> com um impacto significativo na mortalidade conseguido à custa de fazer melhor com os recursos existentes, nomeadamente sem nenhum novo medicamento.

### **Como devemos pautar nossa atuação em face dos quadros infecciosos?**

É sempre importante recordar que não existe um aspecto fisiopatológico patognomônico dos quadros sépticos e que o diagnóstico de infecção resulta da intersecção de três vectores (manifestações sistêmicas, manifestações de disfunções de órgão e documentação microbiológica), já que não se conhece nenhum marcador específico.

Na realidade, não sabemos se são os critérios Sepsis-2 ou Sepsis-3 que melhor identificam os quadros infecciosos mais graves e que requerem uma atitude terapêutica mais atempada. Porém, tememos que a desvalorização dos quadros infecciosos que não cumprem os atuais critérios Sepsis-3, que são aqueles que surgem mais precocemente e com apresentações menos graves, ao não serem corretamente identificados, venham a ter um aumento desnecessário da morbimortalidade por conta de seu agravamento inexorável nas horas seguintes. Reconhecemos que, no momento, é apenas um risco teórico.

É antecipável que, nos próximos tempos, surjam estudos que comparem o desempenho dos dois tipos de critérios no mundo real. Independentemente deste resultado, nossa aproximação ao doente com suspeita de infecção deve ser sempre clínica. A identificação precoce das manifestações iniciais e, por vezes, sutis das falências de órgãos e da hipoperfusão são aquelas que devemos procurar afinadamente em todos os doentes com suspeita de infecção, mas logo estas estão desvalorizadas nos critérios de Sepsis-3 em detrimento de escores (qSOFA e SOFA).

Apesar de não terem sido formalmente validados, os diferentes critérios descritos no Sepsis-2 têm uma enorme

sensibilidade na estratificação precoce da gravidade dos quadros infecciosos e, quando são seguidos pela aplicação das recomendações da SSC, têm um impressionante histórico de sucesso na redução da mortalidade dos quadros sépticos em diferentes partes do mundo.<sup>(5,11-13)</sup> Os autores da Sepsis 3 terminam o seu texto concluindo que “(...) estas definições e critérios clínicos atualizados devem clarificar o significado de descritores utilizados há longo tempo e facilitarem o reconhecimento precoce e

mais atempado dos doentes com sépsis ou em risco de a desenvolverem”. Infelizmente, nossa percepção sugere precisamente o contrário. A SSC adverte para este mesmo risco quando escreve: “*The following advice is meant to put the recent publication of the consensus definitions in context to facilitate the continued successes of sepsis screening, early identification and treatment that have been the hallmark of SSC’s quality improvement efforts associated with improved survival during the preceding decade*”.<sup>(14)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
5. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):222-31.
6. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Kline JA, Jones AE; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation*. 2011;82(10):1289-93.
7. Sterling SA, Puskarich MA, Shapiro NI, Trzeciak S, Kline JA, Summers RL, Jones AE; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Characteristics and outcomes of patients with vasoplegic versus tissue dysoxic septic shock. *Shock*. 2013;40(1):11-4.
8. Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Machado FR, Noritomi DT; Grupo de Cuidados Críticos Amil. Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):270-8.
9. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74. Erratum in: *JAMA*. 2016;315(20):2237.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubinfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
11. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-55.
12. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1620-8.
13. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care*. 2010;14(3):R83.
14. Antonelli M, DeBacker D, Dorman T, Kleinpell R, Levy M, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign Responds to Sepsis-3. March 1, 2016 [Internet]. [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC-Statements-Sepsis-Definitions-3-2016.pdf>.